

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/49, 15/54, C07K 14/16, C12N 9/12, A61K 39/21, C12N 15/63		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/51750 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02249 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. April 1999 (01.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 14 925.5 3. April 1998 (03.04.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (71)(72) Anmelder und Erfinder: HARRER, Thomas [DE/DE]; Steinknäck 9, D-91054 Erlangen (DE). (74) Anwälte: FÜCHSLE, Klaus usw.; Hoffmann . Eitle, Arabel- lastrasse 4, D-81925 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: MEDICAMENTS FOR INDUCING CYTOTOXIC T-CELLS			
(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR INDUKTION ZYTOTOXISCHER T-ZELLEN			
(57) Abstract The invention relates to compounds containing an amino acid with the sequence X1-Y-X2-D-D-X3 or a nucleic acid coding this amino acid, X1 being at least one chosen amino acid, Y being tyrosine, X2 being an amino acid chosen from the following group: valine, isoleucine and leucine; D being aspartate and X3 being at least one other chosen amino acid, the following amino acids being excluded: TLVLQYVDDLLL and ILVLQYVDDLLL, T being threonine, V being valine, I being isoleucine, L being leucine and Q being glutamine. The invention also relates to medicaments for inducing cytotoxic T-cells, containing this class of compounds. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Verbindungen, umfassend eine Aminosäure oder eine diese Aminosäure kodierende Nukleinsäure, wobei die Aminosäure die folgende Sequenz hat: X1-Y-X2-D-D-X3, wobei X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure, Y = Tyrosin, X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosäure: Valin, Isoleucin, Leucin, D = Aspartat, und X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure, wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind: TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet, sowie Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen, die diese Klasse von Verbindungen enthalten.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen

Die Erfindung betrifft eine Verbindung bzw. ein Arzneimittel zur Induktion von zytotoxischen T-Zellen. Die Erfindung
5 betrifft ferner eine Verwendung des Arzneimittels zur Immunisierung gegen Retroviren, wie HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II, sowie gegen Viren wie Hepatitis-B.

Nach dem Stand der Technik ist es bekannt, daß durch
10 Verabreichen bestimmter Arzneimittel zytotoxische T-Zellen (CTL) induziert werden können. Zytotoxische T-Zellen eliminieren u.a. spezifisch viral infizierte Zellen.

Zur Therapie der HIV-Infektion werden Hemmstoffe des viralen
15 Enzyms Reverse Transcriptase eingesetzt. Ein wichtiger in der Klinik verwendeter Hemmer der Reversen Transcriptase ist das Medikament 3TC (=(-)2'-deoxy-3'-thiacytidine = Lamivudine). HIV kann jedoch gegen dieses Medikament resistent werden, in dem es am Kodon 194 der Reversen Transcriptase des Methionin
20 zu einem Isoleucin bzw. Valin mutiert (PNAS, 1993: 90: 5653-6). Die gleiche Mutation bewirkt darüber hinaus auch eine Resistenz gegenüber anderen Reverse Transcriptase-Hemmern, wie 1592U89 (=Abacavir), Zalcitabin (DDC), Didanosin (DDI) und 2'Deoxy-5-Fluoro-3'thiacytidin (FTC). Auch andere Viren
25 besitzen eine Reverse Transcriptase bzw. ähnliche DNS-Polymerasen, die wie die Reverse Transcriptase von HIV im aktiven katalytischen Zentrum die Sequenz YMDD enthalten. Die gleiche M zu V - Mutation in der YMDD-Sequenz der DNS-Polymerase des Hepatitis-B-Virus bewirkt auch beim Hepatitis-B-Virus eine Resistenz gegenüber dem gegen das Hepatitis-B-Virus aktive Medikament 3TC.
30

Aus der nachveröffentlichten WO 98/23755 sind zur Behandlung der multiplen Sklerose die folgenden Aminosäuresequenzen
35 bekannt:

TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet.

5 Aufgabe der Erfindung ist es, ein Arzneimittel anzugeben, mit dem Virusinfektionen, insbesondere HIV- oder Hepatitis B-Infektionen, wirksam blockiert bzw. in ihrem Verlauf günstig beeinflusst werden können. Das Arzneimittel soll sowohl zur Verhinderung einer Infektion, z.B. in Form eines präventiven Vaccins, als auch zur Therapie einer etablierten Infektion
10 geeignet sein.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 29.

15 Nach Maßgabe der Erfindung ist eine Verbindung bzw. ein Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen vorgesehen, enthaltend oder bestehend aus einer Aminosäure oder einer diese Aminosäure kodierenden Nukleinsäure, wobei die
20 Aminosäure die folgende Sequenz hat:

X1-Y-X2-D-D-X3,

wobei
25 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,
Y = Tyrosin,
X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosäure: Valin, Isoleucin, Leucin,
D = Aspartat, und
X3 = mindestens eine weitere beliebige Amino-
30 säure,

wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind:

TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet,

sowie ein Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht, bestehend aus der Verabreichung einer wirksamen Menge eines Medikaments, umfassend eine Aminosäure, die die folgende Sequenz hat:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

10

X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte

Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

15

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäure kodiert, an einen Patienten, bzw.

20

eine Verwendung der folgenden Aminosäure:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

25

X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte

Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

30

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäuresequenz kodiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten

35

Hepatitis-B-Viren, oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht.

- Das erfindungsgemäße Arzneimittel induziert zytotoxische T-Zellen, welche insbesondere mit mutanten HIV-Viren infizierte Zellen zerstören. Die erfindungsgemäßen Sequenzen bilden überraschenderweise T-Zell-Epitope, die z.B. an das HLA-A2-Molekül binden und spezifische T-Zellrezeptoren gegen sich induzieren können. Damit gelingt es insbesondere, gezielt die bei der Behandlung mit dem Medikament 3TC und Abacavir auftretenden HIV-Mutanten zu bekämpfen.

- Nach einem Ausgestaltungsmerkmal besteht die Aminosäuresequenz aus 9 Aminosäuren. X1 kann eine aus 4 oder 5, X3 eine aus einer oder 2 weiteren beliebigen Aminosäuren bestehende Sequenz sein. Eine solche Aminosäuresequenz eignet sich insbesondere zur Immunisierung gegen mutante HIV-Viren, aber auch gegen andere Viren, z.B. mutante Hepatitis B-Viren.
- Zur Immunisierung kann die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Peptids oder Proteins sein. Das Peptid oder Protein kann an ein Lipopeptid oder Lipoprotein, vorzugsweise an Tripalmitoyl-S-glycerylcysteinyl-seryl-serine, gekoppelt sein. Zweckmäßigerweise kann das Peptid oder Protein in einem Liposom oder ISCOM (=Immunostimulatory complex) enthalten sein. Das Peptid oder Protein kann aber auch an ein virales Protein gekoppelt sein, welches vorzugsweise aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: HIV-Virus-ähnliche-Partikel (=HIV-Virus-like Particles), HIV-Gag-Partikel oder HBs-Antigen.

- Das Peptid kann vorzugsweise als Peptid-HLA-Komplex in löslicher Form, z.B. als HLA-A2-Tetramer, vorliegen. Der vorgenannte Komplex kann an ein Liposom gebunden sein. Das Peptid kann aber auch Bestandteil einer Antigen

präsentierenden Zelle, vorzugsweise einer dendritischen Zelle, Makrophage, B-Zelle oder CD4⁺ T-Zelle, sein. Dies kann erreicht werden sowohl durch die exogene Zugabe des Peptides auf die Zelle als auch durch endogene Prozessierung von in den Zellen exprimierten Proteinen.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann ferner Zytokine, wie Interleukin-2 und/oder GM-CSF, oder polyvalente Vakzine enthalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Aminosäuresequenz aus einer der folgenden Sequenzen auszuwählen:

	IVIYQYVDDL (SEQ ID NO:1),	IVICQYVDDL (SEQ ID NO:2),
	IVIYQYIDDL (SEQ ID NO:3),	IVICQYIDDL (SEQ ID NO:4),
	ITIIYQYVDDL (SEQ ID NO:5),	ITICQYVDDL (SEQ ID NO:6),
15	ITIIYQYIDDL (SEQ ID NO:7),	ITICQYIDDL (SEQ ID NO:8),
	IIIIYQYVDDL (SEQ ID NO:9),	IIICQYVDDL (SEQ ID NO:10),
	IIIIYQYIDDL (SEQ ID NO:11),	IIICQYIDDL (SEQ ID NO:12),
	MVIYQYVDDL (SEQ ID NO:13),	MVICQYVDDL (SEQ ID NO:14),
	MVIYQYIDDL (SEQ ID NO:15),	MVICQYIDDL (SEQ ID NO:16),
20	VIIYQYVDDL (SEQ ID NO:17),	VICQYVDDL (SEQ ID NO:18),
	VIIYQYIDDL (SEQ ID NO:19),	VICQYIDDL (SEQ ID NO:20),
	LIIYQYVDDL (SEQ ID NO:21),	LICQYVDDL (SEQ ID NO:22),
	LIIYQYIDDL (SEQ ID NO:23),	LICQYIDDL (SEQ ID NO:24),
	TIIYQYVDDIL (SEQ ID NO:25),	TIIYQYIDDL (SEQ ID NO:26),
25	ILQYVDDIL (SEQ ID NO:27),	ILQYIDDL (SEQ ID NO:28),
	TIVYQYVDDIL (SEQ ID NO:29),	TIVYQYIDDL (SEQ ID NO:30),
	IVQYIDDL (SEQ ID NO:31),	IVQYIDDL (SEQ ID NO:32),
	ILVQYVDDIL (SEQ ID NO:33),	ILVQYIDDL (SEQ ID NO:34),
	IIIIYQYVDDIL (SEQ ID NO:35),	IIIIYQYIDDL (SEQ ID NO:36),
30	ILIIYQYVDDIL (SEQ ID NO:37),	ILIIYQYIDDL (SEQ ID NO:38),
	VLYQYVDDL (SEQ ID NO:39),	VLCQYVDDL (SEQ ID NO:40),
	VLYQYIDDL (SEQ ID NO:41),	VLCQYIDDL (SEQ ID NO:42),

wobei V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin, M = Methionin, C = Cystein und Q = Glutamin. Die Nukleinsäuresequenz kann eine

- DNS oder RNS Nukleinsäuresequenz sein. Es ist möglich, daß die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines Plasmids oder eines viralen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten Vakzinia-Virus oder eines rekombinanten Adenovirus oder eines retroviralen Vektors ist. Die Nukleinsäuresequenz kann gleichfalls Bestandteil retroviraler Vektoren oder attenuierter Retroviren sein. Ferner kann die Nukleinsäure Bestandteil eines bakteriellen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten BCG- oder Salmonella-Vektors oder eines inaktivierten Virus- vorzugsweise eines HIV-Virus, sein. - Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann des weiteren zur Herstellung ex vivo von T-Zellen oder T-Zellenrezeptoren dienen.
- 15 Nach einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung ist auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung einer Infektion mit Viren, vorzugsweise mutierter HIV-, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierter Hepatitis B-Viren. Die Viren können mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin [3TC (Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol [Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin [Didanosin], 2',3'-Didesoxycytidin [Zalcitabin], (-)-2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidin [FTC] sein.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Arzneimittels wird beispielhaft anhand graphisch dargestellter Versuchsergebnisse erläutert. Hierin zeigen:

30

- Fig. 1 die Erkennung des CTL Epitops VIYQYVDDL (SEQ ID NO:17) bzw. VIYQYIDDL (SEQ ID NO:19) durch den CTL Klon ETMV1 und die fehlende Erkennung eines früher beschriebenen CTL Epitops VIYQYMDDL durch den gleichen Klon,

35

- Fig. 2 die spezifische Lyse des Klons des ETMV1 bei
Titrierung der Peptide VIYQYVDDL (SEQ ID NO:17) und
VIYQYIDDL (SEQ ID NO:19),
- Fig. 3 die Erkennung der Peptide VIYQYVDDL (SEQ ID NO:17)
und
- Fig. 4 die fehlende Erkennung der Peptide VIYQYVDDL (SEQ ID
NO:17) und VIYQYIDDL (SEQ ID NO:19) durch den CTL
Klon EB3, welcher die Wildtypsequenz VIYQYMDDL
erkennt.

Die in Fig. 1 ausgewiesenen Peptide wurden mit einer
Konzentration von 1 µg/ml mit ⁵¹Chrom markierten autologen
EBV-transformierten B-Zell-Linien 1 Stunde vorinkubiert. Vier
Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-
Target-Verhältnis von 15:1 wurden die Überstände geerntet und
die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet.
Bei der Kontrolle wurde das p17-Peptid KIRLRPGGK verwendet.
Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, sind nur die Peptide
IVIYQYVDDL (SEQ ID NO:1), VIYQYVDDL (SEQ ID NO:17),
VIYQYIDDL (SEQ ID NO:19) erkannt worden, welche die
Restistenzmutationen gegen Reverse Transcriptase Hemmer
tragen. Das Wildtyppeptid VIYQYMDDL ist nicht erkannt worden.

Zur Erlangung der in Fig. 2 dargestellten Ergebnisse wurden
die darin ausgewiesenen Peptide mit den angegebenen
Konzentrationen mit ⁵¹Chrom markierten autologen EBV-
transformierten B-Zell-Linien 1 Stunde vorinkubiert. 4
Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-
Target-Verhältnis von 5:1 wurden die Überstände geerntet und
die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet.

Fig. 3 zeigt die Erkennung des Peptids VIYQYVDDL (SEQ ID NO:17) (=RT50 M/V). Sie ist HLA-A2 restringiert. Die gezeigten Ergebnisse wurden dadurch erzielt, daß das Peptid bzw. ein Kontrollpeptid in einer Konzentration von 10µg/ml mit ⁵¹Chrom markierten autologen EBV-transformierten B-Zell-Linien bzw. HLA-A2-gematchten bzw. HLA-A2-negativen alloge-
5 nen B-Zell-Linien eine Stunde vorinkubiert wurden. 4 Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 5:1 wurden die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet. Die Zugabe von
10 Antikörpern gegen CD8 zeigt, daß die Lyse HLA Klasse-I restringiert ist.

Aus der in Fig. 4 gezeigten Tabelle ist die Erkennung von Variantenpeptiden durch Klon EB3 ersichtlich. Dazu wurden
15 Peptide mit den angegebenen Konzentrationen mit ⁵¹Chrom markierten autologen EBV-transformierten B-Zell-Linien für eine Stunde vorinkubiert. 5 Stunden nach Zugabe des Klons EB3 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 8:1 bzw. 10:1 wurden
20 die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet. Dieser Klon erkennt die unmutierte Wildtypsequenz von HIV, aber nicht die erfindungsgemäße Sequenz. Das zeigt, daß es sich bei der erfindungsgemäßen Sequenz um ein neues CTL Epitop handelt.

Patentansprüche

1. Verbindung, enthaltend oder bestehend aus einer Aminosäure oder einer diese Aminosäure kodierenden Nukleinsäure, wobei die Aminosäure die folgende Sequenz hat:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

- 10 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,
Y = Tyrosin,
X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosäure: Valin, Isoleucin, Leucin,
D = Aspartat, und
15 X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure, wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind: TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet.
- 20 2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Aminosäuresequenz aus 9 Aminosäuren besteht.
3. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X1 eine aus 4 oder 5 Aminosäuren bestehende Sequenz ist.
- 25 4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X3 eine aus einer oder 2 weiteren Aminosäuren bestehende Sequenz ist.
- 30 5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Peptids ist.

6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Proteins ist.
- 5 7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid oder Protein an ein Lipopeptid oder Lipoprotein, vorzugsweise an Tripalmitoyl-S-glycerylcysteinyl-seryl-serine, gekoppelt ist.
- 10 8. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid oder Protein in einem Liposom oder ISCOM enthalten ist.
9. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid oder Protein an ein virales Protein gekoppelt ist.
- 15 10. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das virale Protein aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: HIV-Virus-ähnliche-Partikel (=HIV-Virus-like particles), HIV-Gag-Partikel oder HBs-Antigen.
- 20 11. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid als Peptid-HLA-Komplex in löslicher Form, vorzugsweise als HLA-A2-Tetramer, vorliegt.
- 25 12. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Peptid-HLA-Komplex an ein Liposom gebunden ist.
- 30 13. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid Bestandteil einer antigenpräsentierenden Zelle, vorzugsweise einer dendritischen Zelle, Makrophage, B-Zelle oder CD4⁺ T-Zelle, ist.
- 35

14. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminosäuresequenz aus einer der folgenden Sequenzen ausgewählt ist:

- | | | |
|----|---------------------------|----------------------------|
| 5 | IVIQYVDDL (SEQ ID NO:1), | IVICQYVDDL (SEQ ID NO:2), |
| | IVIQYVDDL (SEQ ID NO:3), | IVICQYVDDL (SEQ ID NO:4), |
| | ITIQYVDDL (SEQ ID NO:5), | ITICQYVDDL (SEQ ID NO:6), |
| | ITIQYVDDL (SEQ ID NO:7), | ITICQYVDDL (SEQ ID NO:8), |
| | IIIQYVDDL (SEQ ID NO:9), | IIICQYVDDL (SEQ ID NO:10), |
| 10 | IIIQYVDDL (SEQ ID NO:11), | IIICQYVDDL (SEQ ID NO:12), |
| | MVIQYVDDL (SEQ ID NO:13), | MVICQYVDDL (SEQ ID NO:14), |
| | MVIQYVDDL (SEQ ID NO:15), | MVICQYVDDL (SEQ ID NO:16), |
| | VVIQYVDDL (SEQ ID NO:17), | VVICQYVDDL (SEQ ID NO:18), |
| | VVIQYVDDL (SEQ ID NO:19), | VVICQYVDDL (SEQ ID NO:20), |
| 15 | LVIQYVDDL (SEQ ID NO:21), | LVICQYVDDL (SEQ ID NO:22), |
| | LVIQYVDDL (SEQ ID NO:23), | LVICQYVDDL (SEQ ID NO:24), |
| | TILQYVDDL (SEQ ID NO:25), | TILQYVDDL (SEQ ID NO:26), |
| | ILQYVDDL (SEQ ID NO:27), | ILQYVDDL (SEQ ID NO:28), |
| | TIVQYVDDL (SEQ ID NO:29), | TIVQYVDDL (SEQ ID NO:30), |
| 20 | IVQYVDDL (SEQ ID NO:31), | IVQYVDDL (SEQ ID NO:32), |
| | ILVQYVDDL (SEQ ID NO:33), | ILVQYVDDL (SEQ ID NO:34), |
| | IIIQYVDDL (SEQ ID NO:35), | IIIQYVDDL (SEQ ID NO:36), |
| | ILIQYVDDL (SEQ ID NO:37), | ILIQYVDDL (SEQ ID NO:38), |
| | VLIQYVDDL (SEQ ID NO:39), | VLCQYVDDL (SEQ ID NO:40), |
| 25 | VLIQYVDDL (SEQ ID NO:41), | VLCQYVDDL (SEQ ID NO:42), |

wobei V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin, M = Methionin, C = Cystein und Q = Glutamin.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 13 oder 14, wobei die Nukleinsäuresequenz eine DNS oder RNS-Nukleinsäuresequenz ist.

16. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines Plasmids oder eines viralen Vektors, vorzugsweise eines

rekombinanten Vaccinia-Virus oder Adenovirus oder eines retroviralen Vektors ist.

17. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
5 wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines bakteriellen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten BCG- oder Salmonella-Vektors, ist.
18. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
10 wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines inaktivierten Virus, vorzugsweise eines HIV-Virus, ist.
19. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.
- 15 20. Arzneimittel gemäss Anspruch 19 in Form eines Impfstoffs.
21. Arzneimittel gemäss Anspruch 20, wobei polyvalente
20 Vakzine enthalten sind.
22. Arzneimittel gemäss Ansprüche 19-21, wobei ein oder mehrere Zytokine als Adjuvans enthalten sind.
- 25 23. Arzneimittel gemäss Anspruch 19-22, wobei als Zytokin Interleukin-2 und/oder GM-CSF enthalten ist.
24. Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung einer
30 Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht, bestehend aus der Verabreichung einer wirksamen Menge eines Medikaments, umfassend eine Aminosäure, die die folgende Sequenz hat:

35 :

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

5 Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte

Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

10

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäure kodiert,
an einen Patienten.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die Viren mutante
15 Viren mit einer Resistenz gegen Reverse Transcriptase
Hemmer sind.

26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Viren
mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-
20 Dideoxy-3'-thiacytidin [=3TC (Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-
4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclo
pentene-1-methanol [=Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin
[=Didanosin], 2',3'-Didesoxycytidin [=Zalcitabin], (-)-
2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidin [=FTC] sind.

25

27. Verwendung der folgenden Aminosäure:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

30 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte

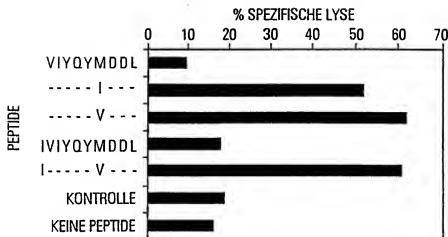
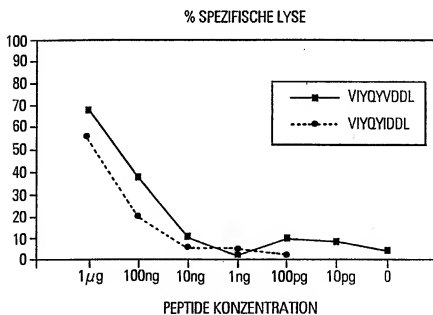
Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

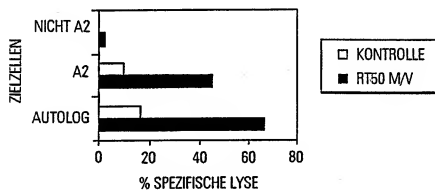
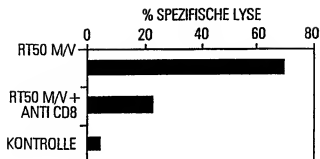
35 X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

- oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäuresequenz kodiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren, oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht.
- 5
- 10 28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei die Viren mutante Viren mit einer Resistenz gegen Reverse Transcriptase Hemmer sind.
- 15 29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28, wobei die Viren mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin [=3TC (Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol [=Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin [=Didanosin], 2',3'-Didesoxycytidin [=Zalcitabin], (-)-2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidin [=FTC] sind.
- 20

1/2

FIG.1**FIG.2**

2/2

FIG.3**FIG.4**

	% SPECIFISCHE LYSE	
	BEI 100μmol	10μmol
VIYQYMDDL	64.9	57.3
--C-----	25.8	2
-----V---	1.9	0

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Glaxo Group Ltd.

5 Harrer Dr., Thomas

<120> Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen

<130> 77673dm3

<140>

<141>

10 <150> DE 19814925.5

<151> 1998-04-03

<160> 42

<170> PatentIn Vers. 2.0

<210> 1

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 1

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 2

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 2

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 3

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 3

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 4

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 4

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 5

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 6

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 6

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 7

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 7

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 8

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 8

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 9

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 9

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 10

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 10

Ile Ile Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 11

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 11

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 12

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 12

Ile Ile Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 13

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 13

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 14

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 14

Met Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 15

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 15

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 16

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 16

Met Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 17

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 17

Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 18

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 18

Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 19

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 19

Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

5 <210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 20

Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 21

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 21

Leu Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 22

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 22

Leu Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 23

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 23

Leu Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 24

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 24

Leu Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 25

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 25

Thr Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 26

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 26

Thr Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 27

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 27

Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 28

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 28

Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 29

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 29

Thr Ile Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 30

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 30

Thr Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 31

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 31

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 32

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10

<400> 32

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 33

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 33

Ile Leu Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 34

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 34

Ile Leu Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 35

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 35

Ile Ile Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 36

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 36

Ile Ile Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 37

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 37

Ile Leu Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 38

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 38

Ile Leu Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 39

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

36

<400> 39

Val Leu Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 40

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 40

Val Leu Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 41

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 41

Val Leu Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 42

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 42

Val Leu Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C12N15/49 C12N15/54 C07K14/16 C12N9/12 A61K39/21 C12N15/63		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C12N C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANIGAKI, NOBUYUKI ET AL: "The peptide binding specificity of HLA-B27 subtypes" IMMUNOGENETICS (1994), 40(3), 192-8, XP002111887 page 195, right-hand column, last paragraph - page 197, right-hand column, last paragraph; table 2	1-6, 13
X	KOWALSKI, HEINRICH ET AL: "Patr-A and B, the orthologs of HLA-A and B, present hepatitis C virus epitopes to CD8+ cytotoxic T cells from two chronically infected chimpanzees" J. EXP. MED. (1996), 183(4), 1761-75, XP002111888 figure 3 --- -/-	1, 6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 August 1999		Date of mailing of the international search report 01/09/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02249

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 14436 A (UNIV DUKE) 24 April 1997 (1997-04-24) page 28, paragraph 2; table IX -----	1,5,6, 19-21,24
A	WO 94 28871 A (ENDOCON INC) 22 December 1994 (1994-12-22) claims; table I -----	1,5,6, 19-21,24
A	HARRIER, ELLEN ET AL: "Recognition of the highly conserved YMDD region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from an asymptomatic long-term nonprogressor" J. INFECT. DIS. (1996), 173(2), 476-9 , XP002112244 page 478, right-hand column, paragraph 1 - page 479, right-hand column, paragraph 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02249

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Observation: Although Claims Nos. 24-26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/02249

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9714436	A	24-04-1997	AU	7465696 A		07-05-1997
			EP	0868196 A		07-10-1998
			NO	961680 A		29-10-1996
WO 9428871	A	22-12-1994	AU	7101294 A		03-01-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02249

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/49 C12N15/54 C07K14/16 C12N9/12 A61K39/21
C12N15/63

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C12N C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	TANIGAKI, NOBUYUKI ET AL.: "The peptide binding specificity of HLA-B27 subtypes" IMMUNOGENETICS (1994), 40(3), 192-8, XP002111887 Seite 195, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 197, rechte Spalte, letzter Absatz; Tabelle 2 ---	1-6,13
X	KOWALSKI, HEINRICH ET AL.: "Patr-A and B, the orthologs of HLA-A and B, present hepatitis C virus epitopes to CD8+ cytotoxic T cells from two chronically infected chimpanzees" J. EXP. MED. (1996), 183(4), 1761-75, XP002111888 Abbildung 3 --- -/-	1,6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beidensteler

Fuhr, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02249

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 14436 A (UNIV DUKE) 24. April 1997 (1997-04-24) Seite 28, Absatz 2; Tabelle IX -----	1,5,6, 19-21,24
A	WO 94 28871 A (ENDOCON INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Ansprüche; Tabelle I -----	1,5,6, 19-21,24
A	HARRIER, ELLEN ET AL: "Recognition of the highly conserved YMDD region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from an asymptomatic long-term nonprogressor" J. INFECT. DIS. (1996), 173(2), 476-9 , XP002112244 Seite 478, rechte Spalte, Absatz 1 - Seite 479, rechte Spalte, Absatz 1 -----	1

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17 (2) a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 24-26
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 24-26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitslichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

rationelles Aktenzeichen

PCT/EP 99/02249

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9714436	A	24-04-1997	AU	7465696 A	07-05-1997
			EP	0868196 A	07-10-1998
			NO	961680 A	29-10-1996
WO 9428871	A	22-12-1994	AU	7101294 A	03-01-1995